Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität Marburg.
(Direktor: Prof. Dr. M. Baur)

Ein Beitrag zum Wirkungsmechanismus der Lokalanaesthetica VIII.

Untersuchungen an einer Reihe von Carbaminsäureestern.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Günter Steffen
Medizinalpraktikant aus Weidenau/Sieg.

— Marburg 1935 —
Buchdruckerei A. Zetl. Marburg-L.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 13. Februar 1935
Referent: Prof. Dr. M. Baur.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Anverwandten in Dankbarkeit
gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554421_0061

In ihren Versuchen an der Traube'schen Zelle hatten Anselmino [1]) und Collander [2]) eine gesetzmäßige Beziehung zwischen Hemmungswirkung und Molekulargewicht feststellen wollen. Da es sich bei dieser Hemmungswirkung um eine Porenwirkung im Sinne der Adsorption handeln sollte, führte das notwendigerweise zur Annahme, daß Stoffe mit größerem Molekularvolumen schwerer die Wand passieren und insgesamt schwächer wirken müßten als solche von kleineren Molekularvolumen. Brock [3]) jedoch konnte trotz vieler Experimente diese Beziehung zwischen Molekulargewicht und Wirkung bei unseren gebräuchlichsten Anaesthetica nicht mit Sicherheit nachweisen. Auch Kock [4]), der die Versuchsbedingungen weitgehend besserte, kam zu dem Ergebnis, daß eine einwandfreie Abhängigkeit des zeitlichen Beginns und der Stärke der Hemmung von der Größe des Molekulargewichtes nicht bestehe.

Da bei all diesen Versuchen die geprüften Substanzen chemisch sehr stark differierten, waren sie im Grunde genommen schlecht zu vergleichen. Köndgen [5]) nahm daher zu seinen Experimenten, die er ebenfalls an der Traube'schen Zelle ausführte, einige chemisch sehr eng verwandte Lokalanaesthetica aus der Reihe der Carbaminsäureester. Er konnte aber ebenfalls keine Beziehung zwischen Hemmungsbeginn, Stärke der Hemmung einerseits und Größe des Molekulargewichts andererseits finden.

Auf Veranlassung von Prof. Baur untersuchte ich in Fortsetzung der bisherigen Arbeiten über den Wirkungsmechanismus der Lokalanaesthetica dieselben Substanzen in ihrer Wirkung am isolierten Nerv-Muskelpräparat und verglich die Wirkung mit der Größe der Molekulargewichte.

Bei den Subſtanzen handelt es ſich um ſtark anaeſthetiſch wirkende Carbaminſäureeſter, die durch die Liebenswürdigkeit der J. G. Farben dem Pharmakologiſchen Inſtitut zur Verfügung ſtanden. — Die unterſuchten Verbindungen differieren nur in ihren Seitenketten, ſind alſo chemiſch ſehr nahe verwandt. Sie zeigen in der Größe der Molekulargewichte recht große Schwankungen und ſind ſomit ausgezeichnet zu vergleichen.

Die Subſtanzen ſind:

	Subſtanzen	chem. Formel	Molekulargewicht ohne HCl
1.	Methylphenylcarbaminſäureeſter d. Diaethylaminoaethanols-Chlorhydrat od. Diaethylaminoaethanolphenylmethylurethan-Chlorhydrat.	$\begin{matrix}C_6H_5\\CH_3\end{matrix}$ NCO.O$C_2H_4N(C_2H_5)2HCl$	250
2.	Homobenzylcarbaminſäureeſter d. Diathylaminoaethanols-Chlorhydrat-β-phenylaethylcarbaminſäureeſters.	$C_6H_5CH_2CH_2NHCO$ $OC_2H_4N(C_2H_5)_2HCl$	264
3.	Diaethylaminoaethanol-p-aethoxy-phenylcarbaminſäureeſter-Chlorhydrat.	$(C_2H_5)_2NCH_2CH_2O$ $C_2H_5OC_6H_4NHCO$ /HCl	304
4.	p-Carboxaethylphenylcarbaminſäureeſter d. Diaethylaminoaethanols-Chlorhydrat.	$C_2H_5OCOC_6H_4NHCO$ $OC_2H_4N(C_2H_5)_2HCl$	308
5.	Ekgoninmethyleſterphenylurethan-Chlorhydrat, ein Cocain, in dem anſtelle des Benzoylreſtes der Phenylurethanreſt OCONHC$_6$H$_5$ enthalten iſt.	CH_2-CH-CH · $COOCH_3$ NCH_3 CH · OCO NHC_6H_5 CH_2-CH-CH_2	318
6.	Carboxaethyl-p-aminophenylcarbaminſäurediaethylaminoaethyleſter-Chlorhydrat	$C_2H_5OCONHC_6H_4NHCO$ $OC_2H_4N(C_2H_5)_2HCl$	319

Versuchsanordnung.

Die Versuchsanordnung war die übliche. Unter Erhaltung des Unterschenkels wurde der Ischiadicus einer Esculenta präpariert und in die zu prüfende Lösung getaucht. Die Lösung befand sich in kleinen 10 ccm fassenden Glaszylindern, die um ein Glasbänkchen gruppiert waren, auf dem die Unterschenkel lagen. Um das Prinzip der feuchten Kammer zu wahren, ruhte das Ganze auf einem mit Ringerlösung bespülten Teller unter einer Glasglocke. In bestimmten Zeitabständen — meist alle halbe bis zwei Stunden — wurde die Abnahme der Erregbarkeit mittels eines Schlitteninduktors festgestellt und tabellarisch aufgezeichnet. Der größte Rollenabstand dieses Schlitteninduktors betrug 44 cm. Die Anfangserregbarkeit der Nerven war nicht gleich. Da ich aber zur Feststellung des Wirkungsbeginnes gezwungen war, mich an einen bestimmten Rollenabstand zu halten, und andererseits die Anfangserregbarkeit der Nerven stets oberhalb von 40 cm Rollenabstand lag, sah ich eine Substanz als gerade mit der Entfaltung ihrer Wirkung beginnend an, wenn der Rollenabstand gerade 40 cm betrug. Um Fehler durch Stromschleifen auszuschalten, wurden die Nerven mittels einer Gabel an einer möglichst zentralen Stelle gereizt Die zu untersuchende Substanz wurde in physiologischer Kaltblüter-Ringerlösung gelöst.

Da bei den starken Verdünnungen die Möglichkeit bestand, daß die Konzentration der Lösung durch eine Aufnahme in den Nerven eine in Betracht kommende Verminderung erfuhr, wurden die Lösungen im Verlauf der Versuche einige Male erneuert. Um Fehler durch Schwankungen der individuellen Empfindlichkeit zu verhüten, wurden in der Regel für jede Konzentration einer Substanz wenigstens 6 Präparate genommen.

Die Versuche wurden in den Monaten Oktober 1933 bis Februar 1934 in einem abgeteilten Raume des Instituts,

in dem es leicht war, die Temperatur stets auf 12—13° C. zu halten, ausgeführt.

Was die Versuchsdauer anbelangt, so betrug sie bei den Grenzkonzentrationen 24 Stunden. Es kann daher die Möglichkeit bestehen, daß der Nerv durch diese lange Versuchsdauer an sich bereits etwas geschädigt wurde. Ich habe eine solche Schädigung durch die Wahl der niederen Temperatur und durch sorgfältige Behandlung des Präparates möglichst auszuschalten versucht. Auch bestätigten mir die Kontrollpräperate, daß dieser Mangel keine größere Bedeutung trägt.

Die Substanzen wurden natürlich in Lösungen untersucht, die chemisch gleichwertig waren, d. h. also, in molekularen Konzentrationen. So wurden verglichen: die 1/100, die 1/200, die 1/300 und die 1/400 molekularen Konzentrationen und zum Schluß noch die grobfestgestellten Grenzkonzentrationen.

In jeder dieser Konzentrationen wurden wenigstens 6 Nervenpräparate geprüft und die Abnahme des Rollenabstandes jedes Präparates in Tabellen festgehalten. Aus den so gegebenen Zahlen wurde dann der Mittelwert gezogen und dieser in Kurvenform aufgezeichnet. So erhielt ich von jeder Konzentration einer Substanz eine Kurve, die dann mit der Kurve der gleichen Konzentration der anderen Substanz verglichen werden konnte.

Als Gradmesser der Wirkungsstärke eines Stoffes dienten 4 verschiedene Faktoren:

1. Die Zeit, in der die Substanz von Anbeginn des Versuches den Nerven gänzlich lähmte. In der graphischen Aufzeichnung ist das der in Stunden ausgedrückte Zeitpunkt, in der die Kurve die Abszisse trifft.
2. Der zeitliche Wirkungsbeginn der Substanz. Nach Anordnung der Versuche und nach dem Vorhergesagten

galt dabei die Einwirkung als begonnen, wenn der Rollenabstand 40 cm betrug.

3. Die Zeitdauer vom Wirkungsbeginn bis zur vollständigen Anaesthesie der Nerven. Das ist die Geschwindigkeit der Abnahme des Rollenabstandes. Dieser Wert drückt sich in der Steilheit der Kurven aus.
4. Die Zahlengröße der Grenzkonzentrationen.

Die Versuchsreihen sind in folgenden Tabellen zusammengestellt.

Vergleich der 1/100 mol. Konzentrationen.

Die Abnahme des Rollenabstandes in Mittelwerten.
(Gewonnen aus 6—12 Präparaten.)

Substanz 1

Stunden	Rollenabstand
7	41
8	40
9	34
10	26
11	16
12	10
13	1/2

Substanz 2

Stunden	Rollenabstand
1/2	40
1	37
2	30
2 1/2	22
3	17
3 1/2	6
4	1

Substanz 3

Stunden	Rollenabstand
1	40
1 1/2	30
2	27
3	18
4	11
4 1/2	6
5	1

Substanz 4

Stunden	Rollenabstand
2	41
3	40
4	37
5	28
6	14
6 1/2	10
7	7
8	1/2

Substanz 5

Stunden	Rollenabstand
3	40
4	34
5	31
6	25
7	20
8	13
10	5
11	0

Substanz 6

Stunden	Rollenabstand
2	40
3	36
4	32
6	20
8	10
9	2
9 1/2	0

Vergleich der 1/200 mol. Konzentrationen.

Die Abnahme des Rollenabstandes in Mittelwerten.

Substanz 1

Stunden	Rollenabstand
10	40
11	37
12	30
15	12
17	5
18	½

Substanz 2

Stunden	Rollenabstand
2	40
3	33
4	27
5	24
6	15
7	4
8	0

Substanz 3

Stunden	Rollenabstand
5	40
7	33
8	27
10	20
13	8
14	5
15	1

Substanz 4

Stunden	Rollenabstand
7	40
8	28
9	16
10	9
10½	4
11	0

Substanz 5

Stunden	Rollenabstand
5	40
8	30
10	22
12	15
14	8
15	2
15½	½

Substanz 6

Stunden	Rollenabstand
9	40
11	26
12	22
14	9
15	3
16	0

Vergleich der 1/300 mol. Konzentrationen.

Die Abnahme des Rollenabstandes in Mittelwerten.

Substanz 1

Stunden	Rollenabstand
14	40
16	28
17	22
18	15
19	10
20	5
21	½

Substanz 2

Stunden	Rollenabstand
4	40
5	37
6	24
8	10
9	7
10	1

Substanz 3

Stunden	Rollenabstand
6	41
7	40
8	37
11	30
13	24
20	6
21	2

Substanz 4

Stunden	Rollenabstand
8	40
10	34
11	28
12	18
14	6
15	0

Substanz 5

Stunden	Rollenabstand
7	40
9	36
10	28
12	21
14	17
17	9
18	5
19	1

Substanz 6

Stunden	Rollenabstand
12	40
14	31
16	19
17	13
18	9
19	5
20	0

Vergleich der 1/400 mol. Konzentrationen.

Die Abnahme des Rollenabstandes in Mittelwerten.

Substanz 1

Stunden	Rollenabstand
17	40
18	35
20	26
22	13
23	9
24	2

Substanz 2

Stunden	Rollenabstand
6	40
7	36
8	32
10	21
12	14
15	3
16	0

Substanz 3

Stunden	Rollenabstand
12	40
14	25
15	20
16	17
17	12
17½	8
18	2

Substanz 4

Stunden	Rollenabstand
9	40
10	39
12	31
16	20
18	10
20	7
21	4
22	½

Substanz 5

Stunden	Rollenabstand
15	40
17	33
19	21
20	13
21	7
22	3
23	0

Die Grenzkonzentrationen.

Die Abnahme des Rollenabstandes in Mittelwerten.

Substanz 1 (1/400)

Stunden	Rollenabstand
17	40
18	35
20	26
22	13
23	9
24	2

Substanz 2 (1/700)

Stunden	Rollenabstand
14	40
16	34
18	25
20	20
22	8
23	5
24	1

Substanz 3 (1/330)

Stunden	Rollenabstand
10	40
13	30
15	23
17	16
19	12
22	5
23	3
24	1

Substanz 4 (1/500)

Stunden	Rollenabstand
15	40
17	34
19	23
21	18
22	14
23	6
24	1

Substanz 5 (1/460)

Stunden	Rollenabstand
9	40
10	39
12	33
16	23
20	14
22	6
23	3
24	½

Substanz 6 (1/430)

Stunden	Rollenabstand
16	40
17	36
20	20
21	13
22	6
23	2
24	½

Auswertung der Verſuchsergebniſſe.

Zur beſſeren Ueberſicht ſind die Stoffe nach ihren Molekulargewichten geordnet und nummeriert. So hat Stoff 1 das kleinſte, Stoff 6 das größte Molekulargewicht. Bei einer Beziehung zwiſchen Wirkungsſtärke und Molekulargewicht müßte die Wirkungsſtärke von Subſtanz 1 bis Subſtanz 6 abfallen.

Bei Betrachtung des erſten Wirkungsfaktors, der Zeit bis zur Lähmung, iſt die aus der Wirkungsſtärke aufgeſtellte Reihenfolge der Subſtanzen bei der:

1/100 mol. Konz.	2	3	4	6	5	1	
1/200 „ „	2	4	5 u. 3	6	1		
1/300 „ „	2	4	5	6	1	3	
1/400 „ „	2	4	5	6	1		

In allen Verſuchsreihen erweiſt ſich Subſtanz 2 als die wirkſamſte, ihr folgt Subſtanz 4. Am ſchwächſten wirkt Stoff 1. Die Wirkungsſtärke der Subſtanzen 4, 5 und 6 nimmt in drei Konzentrationen genau nach der Reihe ihrer Molekulargewichte ab.

Dieſe Beziehung beſteht nur bei gröberer Betrachtung. Stellt man die Molekulargewichtsunterſchiede den Wirkungsunterſchieden gegenüber, ſo wird die Feſtſtellung einer wirklichen Übereinſtimmung ſehr fraglich. Auch iſt die Stellung der drei Subſtanzen in der Geſamtreihe nicht den Molekulargewichten entſprechend.

Die Zeit, die bis zum Einſetzen der Wirkung verging, erlaubt die Aufſtellung folgender Reihen:

1/100 mol. Konz.	2	3	6	4 u. 5		1	
1/200 „ „	2	3 u. 5		4	6	1	
1/300 „ „	2	3 u. 5		4	6	1	
1/400 „ „	2	5	4	6	1		

Wieder zeigt ſich hier Stoff 2 als der wirkſamſte, und Stoff 1 als der ſchwächſte.

Auch hier erlaubt die Reihe keine Antwort auf die gestellte Frage.

Die Zeit vom Wirkungsbeginn bis zur totalen Lähmung ergibt folgende Reihenzusammenstellung:

1/100	mol.	Konz.	2	3	1 u. 4	6	5
1/200	„	„	4	2	6	1	3 u. 5
1/300	„	„	2	4 u. 1	6	5	3
1/400	„	„	4	1	6	2	5

Hier lassen sich keinerlei Uebereinstimmungen von Wirkungsstärke und Molekulargewichtsgröße feststellen.

Die Zahlenwerte der Grenzkonzentrationen.

Nach Anordnung der Versuche galt als Grenzkonzentration diejenige Verdünnung, die in 24 Stunden den Nerven gerade nicht mehr lähmte. Die Werte sind:

Substanz	1	2	3	4	5	6
Mol. Konz.	1/400	1/700	1/330	1/500	1/460	1/420

Daraus läßt sich die Wirkungsreihe aufstellen:

2 4 5 6 1 3.

Sie zeigt Übereinstimmung mit der Reihe der Lähmungszeiten, da der Unterschied in der Grenzzahl von Stoff 1 und 3 sehr klein ist.

Die Substanzen 4, 5 und 6 folgen sich zwar genau wie in der Molekular-Gewichtsreihe, aber nicht in dem Abstande, der ihren Molekulargewichts-Unterschieden entspricht.

Die Zeit bis zum Beginn der Wirkung bei den Grenz-Konzentrationen erlaubt die Reihenfolge:

5 3 2 4 6 1

Sie zeigt keinerlei Beziehungen zu der Molekulargewichtsreihe.

Diskussion:

Betrachten wir die einzelnen Versuchsserien, so zeigt sich in keinem Falle bei den an sich gut vergleichbaren Carbaminsäureestern eine Übereinstimmung von Wirkungsbeginn, Wirkungsintensität und der Größe des Molekulargewichtes. Allerdings zeigt sich auch, daß die einzelnen Versuchsserien untereinander in der Stellung der einzelnen Substanzen nicht übereinstimmen. Das kann einmal an der teilweise kleinen Differenz in der Größe der Molekulargewichte zwischen zwei Stoffen liegen; andererseits haben die gewählten biologischen Testobjekte Fehlergrenzen, die allein schon solche Unstimmigkeiten verursachen können. Es wäre daraus der Schluß zu ziehen, daß trotz der Differenz von 69 zwischen Substanz 1 und Substanz 6 die zur Verfügung stehende Reihe von Stoffen nicht groß genug ist, um die gestellte Frage noch deutlicher zu beantworten. Vergleicht man damit die Versuche von Köndgen an der Traube'schen Zelle, so liegen unsere Versuche mit ihren Ergebnissen immerhin in derselben Richtung, d. h., die narkotische Wirkung der geprüften Substanzen folgt in bezug auf Intensität und Wirkungsbeginn nicht der Größe des Molekulargewichtes und steht somit nicht im Einklang mit der Anselmino'schen Alkoholreihe.

Zusammenfassung.

Die Untersuchung einer Reihe verwandter Carbaminsäureester, die in ihren Molekulargewichten von 250 bis 319 schwanken, zeigen in bezug auf narkotische Wirkungsintensität und Wirkungsbeginn am Nerv-Muskelpräparat keinen Parellelismus entsprechend der Größe ihrer Molekulargewichte.

Herrn Prof. Dr. Baur spreche ich für die Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen und die wertvolle und freundliche Unterstützung bei der Arbeit meinen herzlichen Dank aus.

Schriftennachweis.

1. **Anselmino:** Pflügers Archiv, 220, 1928.
2. **Collander, R.:** Kolloidchemie 1924, 19, Beiheft.
3. **Brock:** Inaugural-Dissertation, Kiel 1931.
4. **Kock:** Inaugural-Dissertation, Kiel 1931.
5. **Köndgen:** Inaugural-Dissertation, Kiel 1931.
6. **Kockel:** Inaugural-Dissertation, Leipzig 1930.
7. **Gros:** Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakol. 1910, Bd. 63, S. 80 und 1912, Bd. 67, S. 126: Ueber die Narcotica und Lokalanaesthesie.

Lebenslauf.

Ich, Günter Steffen, bin am 13. März 1910 als Sohn des Kaufmanns Otto Steffen und seiner Ehefrau Else, geb. Rüsse, in Weidenau/Sieg geboren.

Nach 4 Grundschuljahren trat ich Ostern 1920 in die Oberrealschule zu Weidenau ein und erwarb dortselbst im Februar 1929 das Zeugnis der Reife.

Vom Sommersemester 1929 bis Sommersemester 1931 widmete ich mich in Marburg dem Studium der Medizin und bestand am 7. August 1931 das ärztliche Vorexamen.

Nach Besuch der Universitäten München, Rostock und Frankfurt-M. kehrte ich im Sommersemester 1933 nach Marburg zurück und bestand am 4. Januar 1935 das ärztliche Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg: Alverdes, Baur, Boeminghaus, Clausen, Dittler, Freudenberg, Geßner, Göppert, Grueter, Grüneisen, Hildebrand, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Kutscher, Meerwein, Naujoks, Pfannenstiel, Ruete, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé.

in München: Boehm, Döderlein, Lexer, v. Müller, Polano, v. Zumbusch.

in Rostock: Fischer, v. Gaza, Curschmann, Sarvey.

in Frankfurt: Fischer, Fischer-Wasels, Neisser, Schmieden, Schnaudigel, Volhard, Voß.